

antiinflammatorisk behandling og anakinra ved MIS-C



ellen nordal

overlege/ førsteamanuensis
barne- og ungdomsklinikken

UNN Tromsø



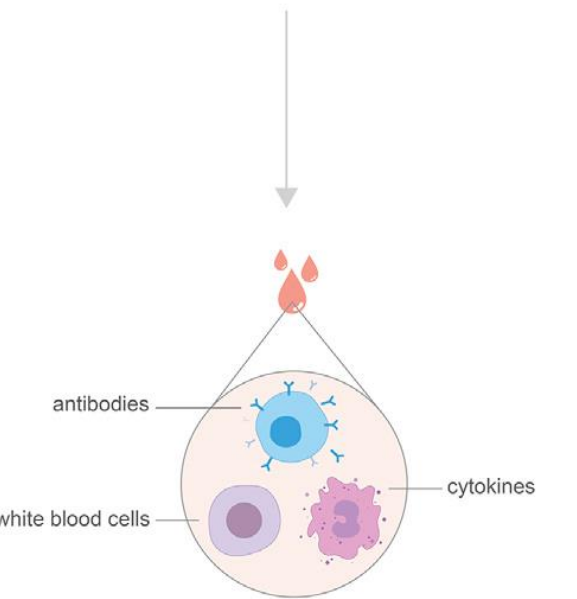
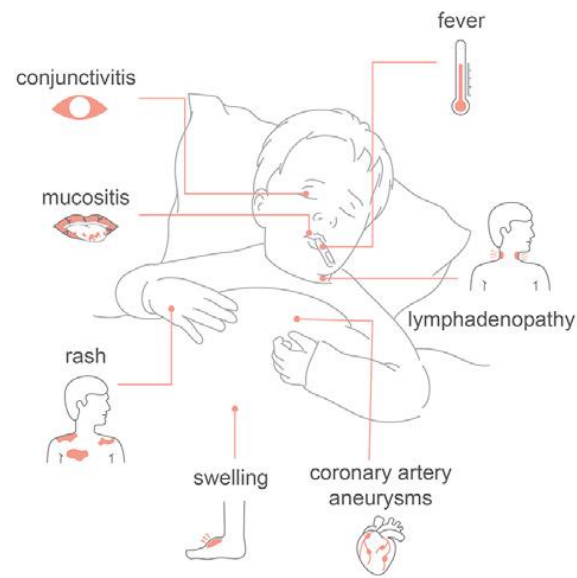
agenda

- ➔ **hvorfor** antiinflammatorisk behandling ved MIS-C?
- ➔ **hvordan** behandle antiinflammatorisk ved MIS-C?
- ➔ **hva er anakinra?**

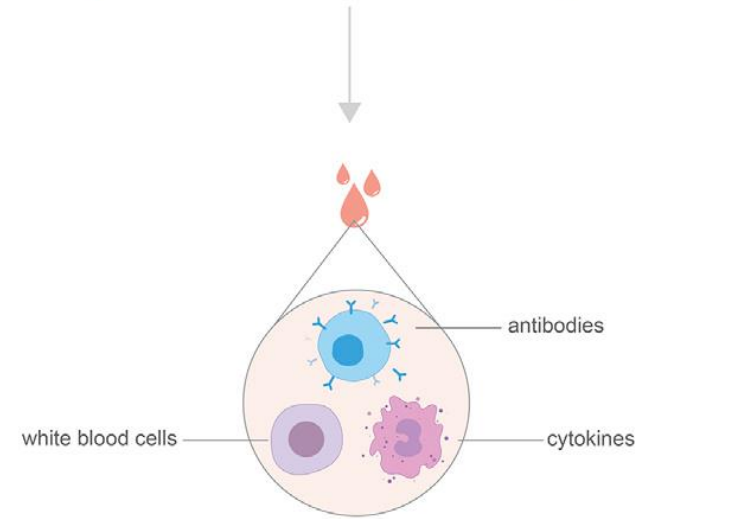
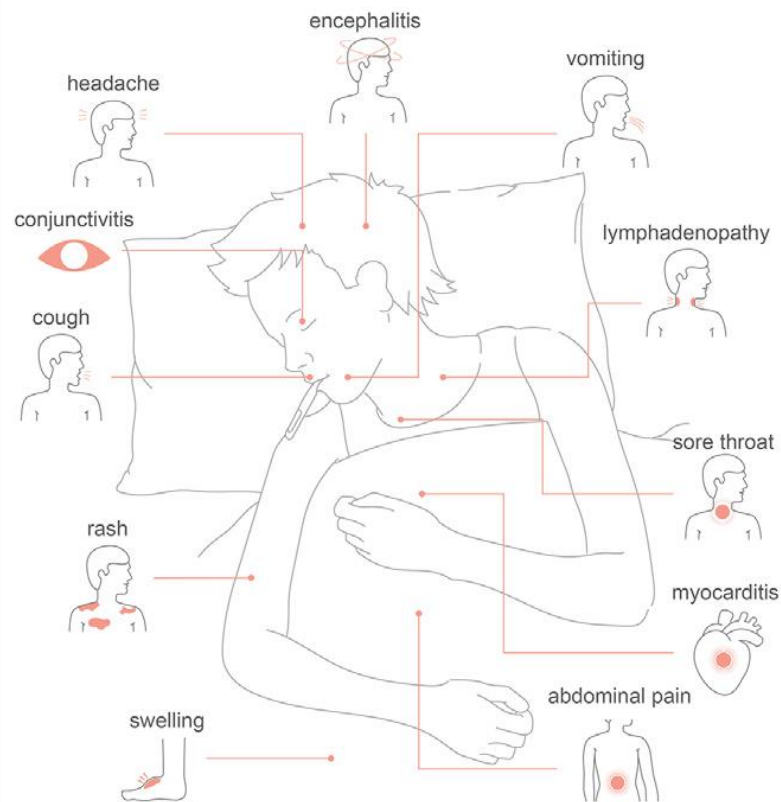
hvorfor antiinflammatorisk behandling MIS-C?

- ▶ postinfeksiøs, immunmediert tilstand med symptomdebut typisk 2–6 uker etter eksponering/smitte SARS- CoV2
- ▶ «cytokin storm» -mekanisme med likhetstrekk med
 - ▶ makrofag aktiverings syndrom (MAS)/ sekundær hemofagocytisk lymfocytose (HLH)
 - ▶ cytokin storm som bivirkning ved CAR-T behandling ved leukemi

KAWASAKI DISEASE (PRE-COVID)

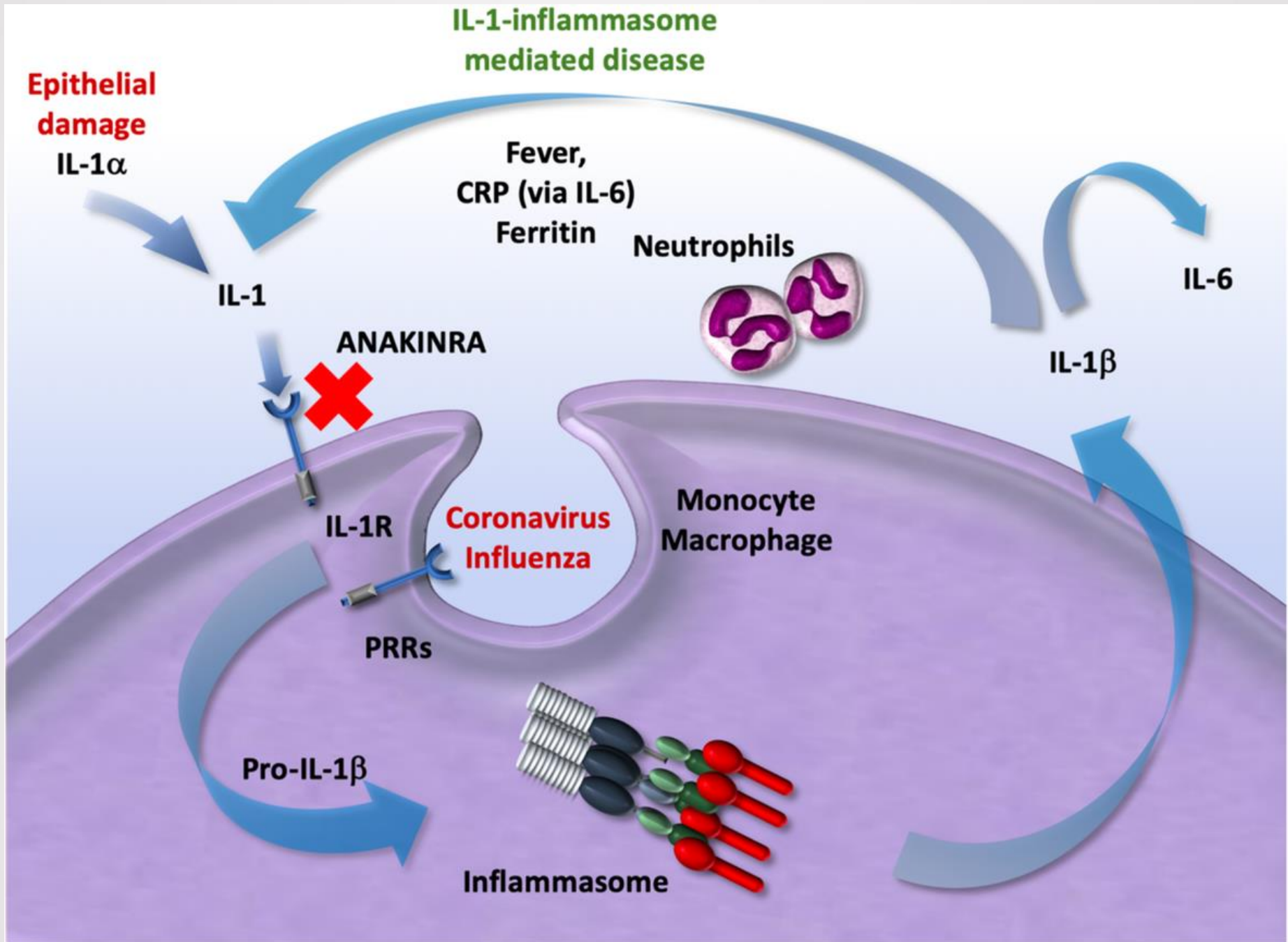


MISC-C



“Collectively, our findings show that MIS-C is a hyperinflammatory disease with a qualitatively different inflammatory response as compared to what is seen in acute SARS-CoV-2 infection and is also different from the hyperinflammation in children with Kawasaki disease.”

Consiglio, Brodin et al. Cell Oct 2020



hvordan behandle antiinflammatorisk ved MIS-C?

førstelinjebehandling:

- ▶ IVIG 2 gram/kg (maks 100 gram) over 8–12 timer
- ▶ metylprednisolon 1–2 mg/kg/dag i.v. for risikopasienter

andrelinjebehandling (vedvarende feber og truende organskade etter 1-2 d)

- ▶ metylprednisolon 10–30 mg/kg/dag (maks 1000 mg) i 3–5 dager

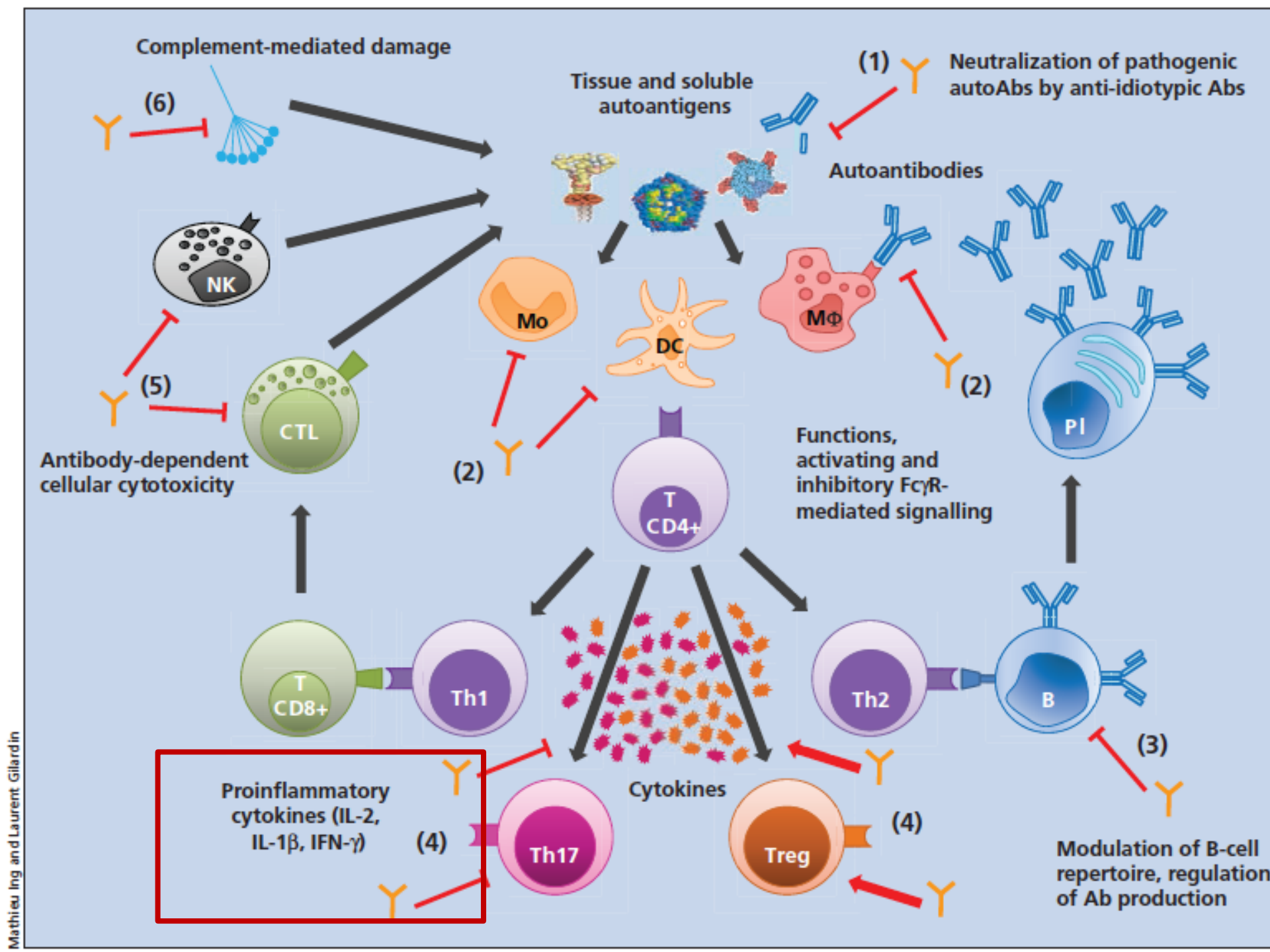
tredjelinjebehandling (ikke respons eller økende symptomer):

- ▶ anakinra 5–10 mg/kg/d i.v./s.c. Kontakt helsepersonell med erfaring med immunmodulerende biologisk behandling. I svenske anbefalinger er anakinra andrevalg sidestilt med høydose metylprednisolon.
- ▶ alternative biologiske preparater som anti-IL6 (tocilizumab) eller anti-TNF (infliximab)

immunoglobulin IVIg

indikasjoner

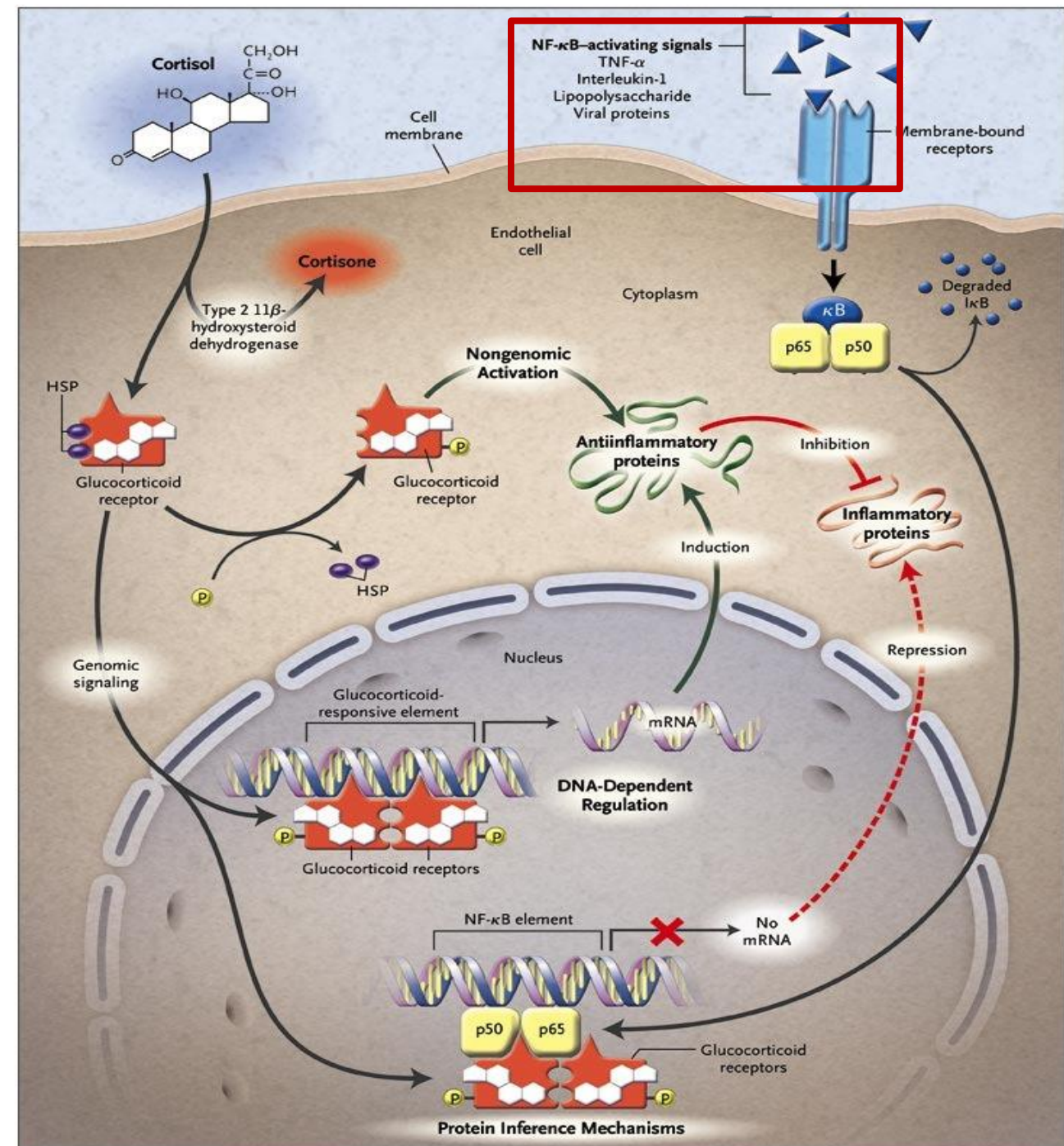
- ▶ Kawasaki
- ▶ Guillain-Barré
- ▶ idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP) og andre autoimmune sykdommer



Mathieu Ing and Laurent Gilardin

glukokortikoider

- ▶ bred klinisk indikasjon
- ▶ potent og uspesifikk antiinflammatorisk effekt
 - ▶ non-genomisk aktivering
 - ▶ DNA-avhengig regulering
 - ▶ protein interferens mekanismer (NF- κ B inkludert IL-1 og TNF-alfa).
- ▶ bivirkninger begrenser bruk f ex ved sepsis

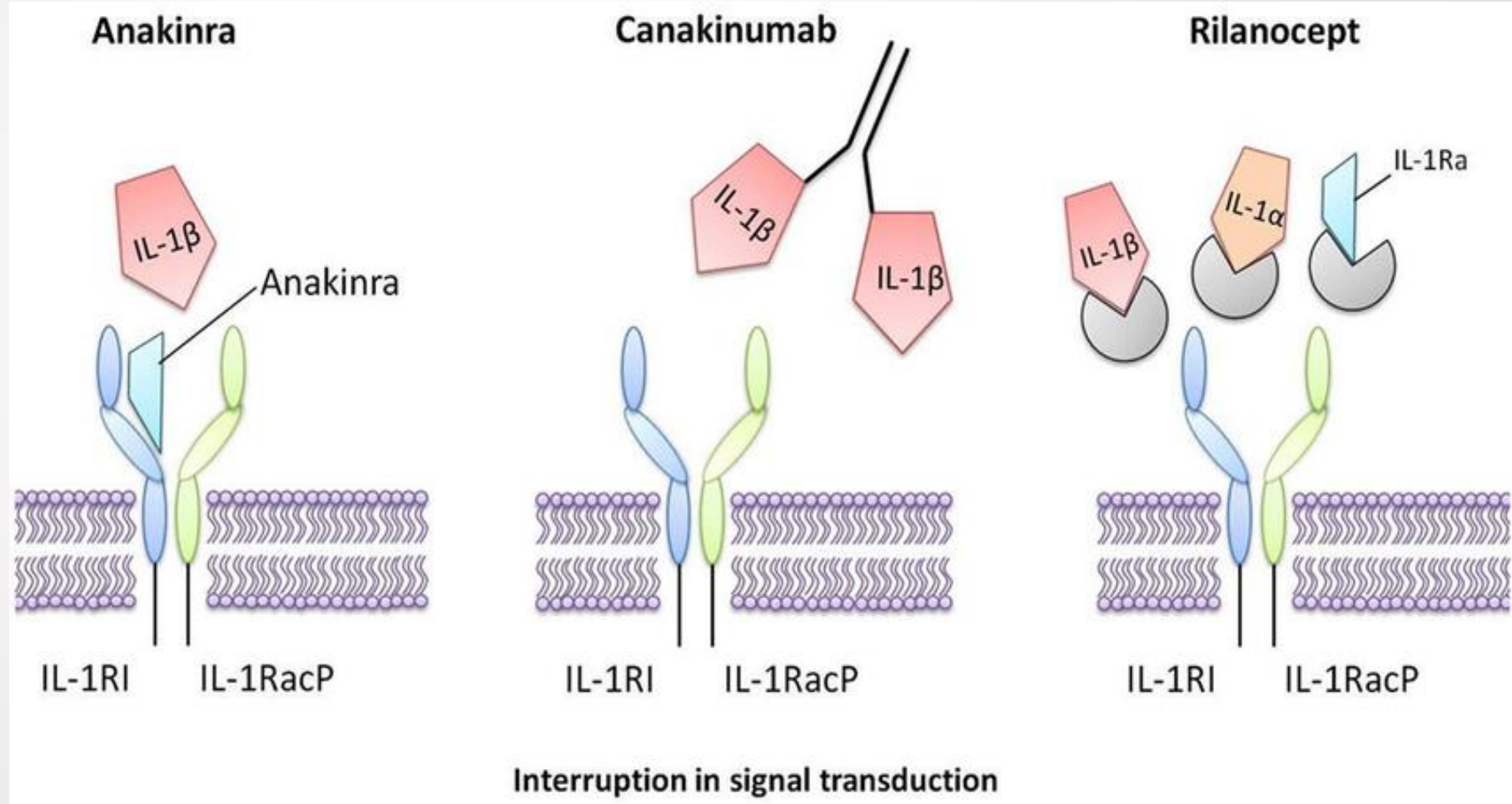


hva er anakinra?

IL-1 blokkade

potent og målrettet antiinflammatorisk effekt

- ▶ tre ulike IL-1 blokkere tilgjengelig
- ▶ anakinra kortest halveringstid og rask effekt



anakinra

godkjente indikasjoner

- systemisk JIA
- periodiske febersyndromer:
 - cryopyrinassosierte periodiske syndromer (CAPS):
 - neonatal-onset multisystemisk inflammatorisk sykdom (NOMID)/CINCA
 - Muckle-Wells syndrom (MWS)
 - familier autoinflammatorisk kuldesyndrom (FCAS)
 - familier middelhavsfeber (FMF)

beskrevet effektivt for andre tilstander uten godkjent indikasjon

- behandlingsrefraktær urinsyregikt
- residiverende perikarditt
- behandlingsrefraktær Kawasaki sykdom
- MAS/ sekundær HLH
- «cytokin storm» tilstander



EMA europa og Felleskatalogen Kineret® (anakinra) SPC
Mehta et al. Silencing the cytokine storm. Lancet Rheum 2020

anakinra

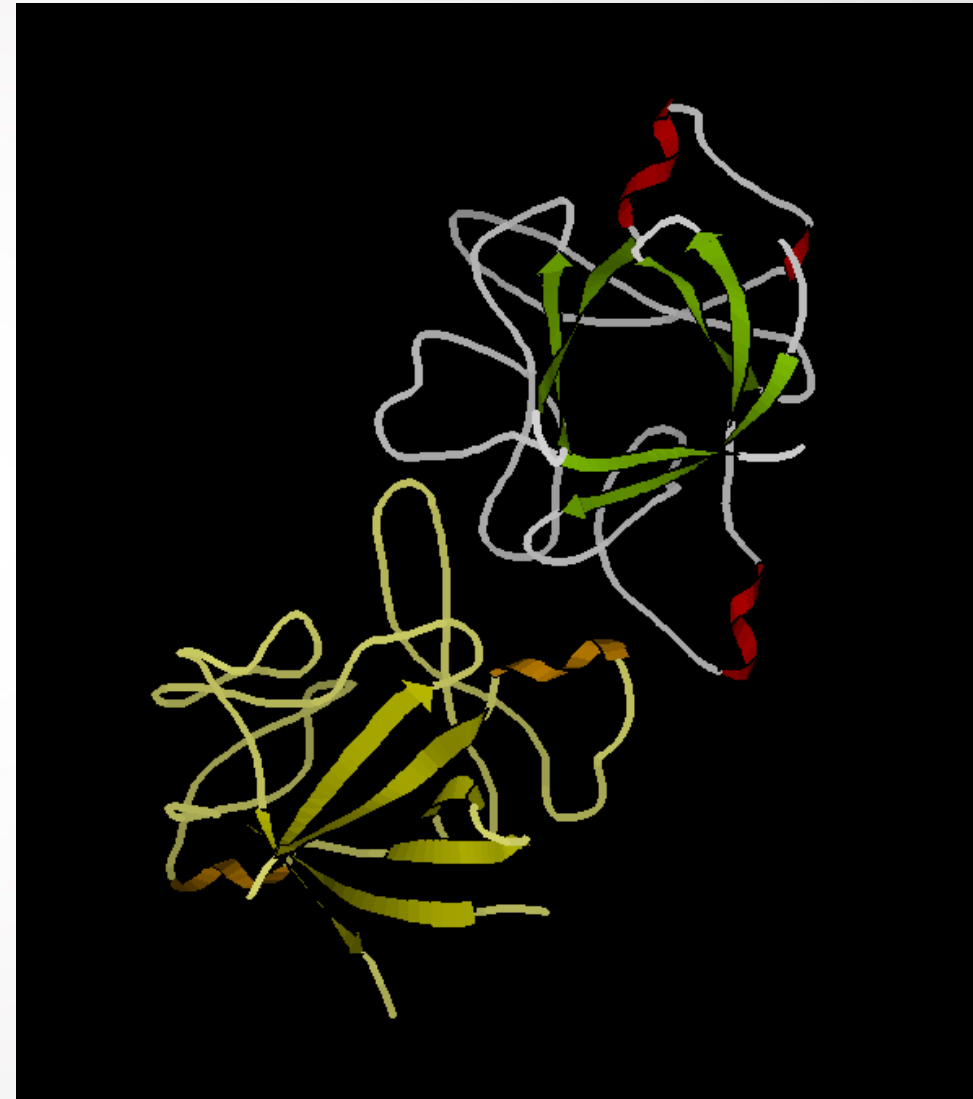
human interleukin-1
reseptorantagonist produsert ved
rekombinant DNA-teknikk i E. coli

halveringstid: 4-6 timer

utskillelse: hovedsakelig via nyrene

kineret ®

100 mg ferdigfylte sprøyter



<https://en.wikipedia.org/wiki/Anakinra>

	Intravenous (100 mg)†	Subcutaneous (100 mg)†
Healthy volunteers	7	8
C _{max} (ng/mL)	32193	1326
T _{max} (h)	Not applicable	4.3
t _{1/2} (h)	1.69	3.63
AUC (ng*hour/mL)	14658	13266
CL (mL/min)	122	134

Data are presented as mean values. C_{max}= maximum plasma concentration. T_{max}=time at which C_{max} occurred. t_{1/2}=terminal half-life. AUC=area under plasma concentration-time curve from time 0 to infinity. CL=plasma clearance. * Adapted from Yang and et al.⁵⁶ †These data represent volunteers with a body-mass index <35 and a body weight ≤90 kg.

Table 2: Pharmacokinetic comparison of single dose intravenous and subcutaneous anakinra in healthy volunteers*

anakinra og tocilizumab (anti-IL-6) har revolusjonert behandling av systemisk barneleddgikt

- ▶ “Metaanalysis of 27 studies showed that response to anakinra in Still’s disease was remarkable, with clinically inactive disease or the equivalent reported for 23- 100% of patients.
- ▶ overall, current data support targeted therapy with anakinra in Still’s disease since it improves clinical outcome, especially if initiated early in the disease course.”

forsiktighetsregler anakinra

- ▶ mulig reaktivering av latent TBC og kronisk hepatitt
- ▶ dose opptil 2 mg/kg er forsøkt i sepsisstudier med god toleranse
- ▶ mangler data på bruk hos gravide

bivirkninger anakinra

Organklasse	Bivirkning
Blod/lymfe	
Vanlige	Nøytropeni, trombocytopeni
Hud	
Svært vanlige	Reaksjon på injeksjonsstedet
Mindre vanlige	Utslett
Immunsystemet	
Mindre vanlige	Allergiske reaksjoner inkl. anafylaktiske reaksjoner, angioødem, urticaria og pruritus.
Infeksiøse	
Vanlige	Alvorlige infeksjoner
Lever/galle	
Mindre vanlige	Økte nivåer av leverenzzymer.
Ukjent frekvens	Ikke-infeksiøs hepatitt
Nevrologiske	
Svært vanlige	Hodepine
Undersøkelser	
Svært vanlige	Økt blodkolesterol

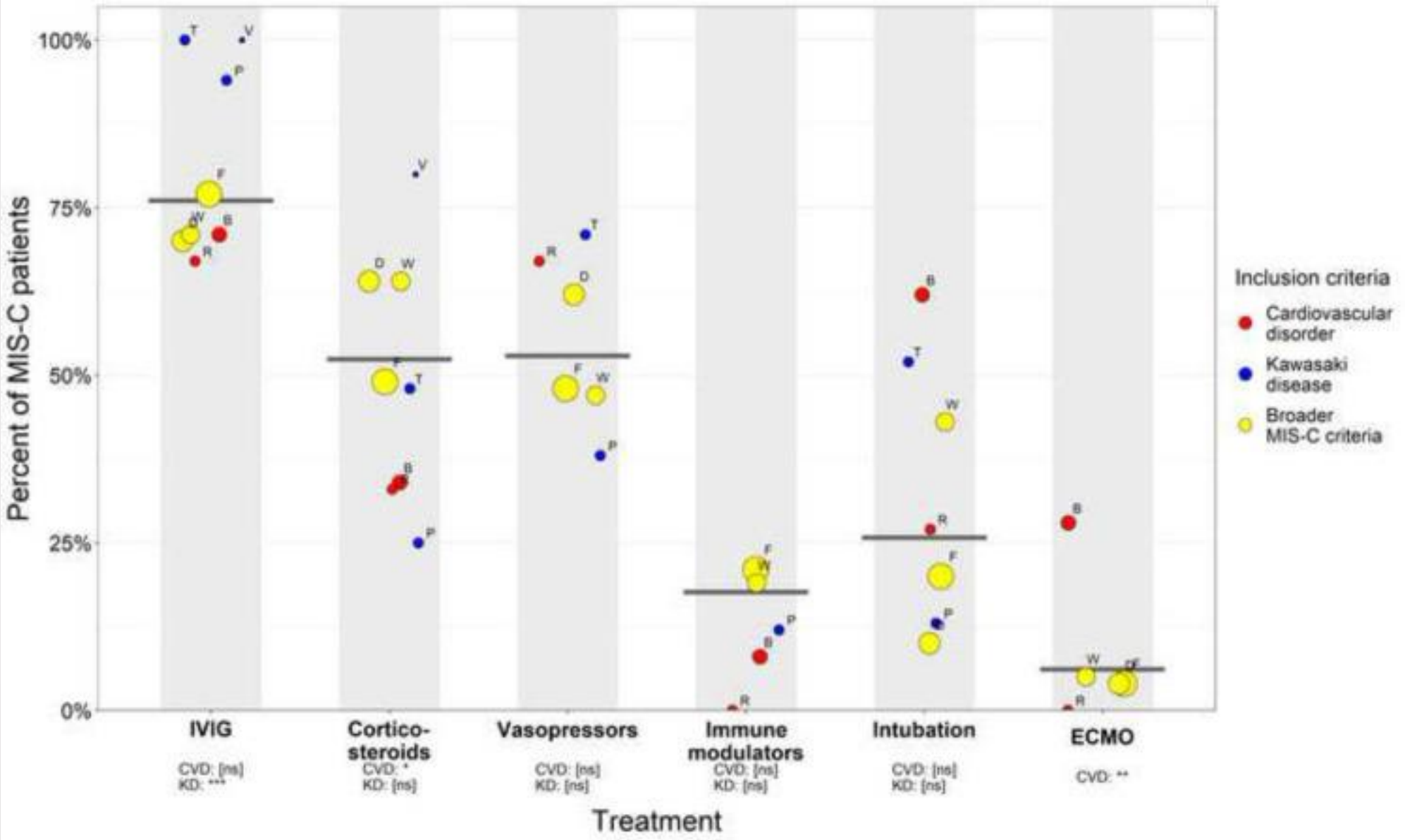


evidens for effekt?

- ▶ ingen RCT
- ▶ flere case -serier

- ▶ svensk barnerevmaregister 122 barn med MIS-C (Annacarin Horne per 26.01.21)
 - ▶ god sikkerhetsprofil (58% av 47 barn brukte anakinra)
 - ▶ ingen døde (6/ 47 behandlet på ICU, 1/47 på ECMO)

behandling 634 MIS-C pasienter: Jiang et al, Lancet Infect Dis Aug 2020



åpne spørsmål

- ▶ hvem?

 - 2. linje (Sverige) eller 3. linje (ACR, britiske) i ulike MIS-C retningslinjer

- ▶ hvor mye?

 - 5 mg/kg ? 10 mg/kg?

- ▶ når?

 - timing sannsynligvis vesentlig

 - ▶ “..the timing of initiation of anti-cytokine therapy, with or without corticosteroid therapy, might be much more important than the type of medication used (anakinra or tocilizumab). (Langer-Gould et al og Simone et al Int J Infect Dis 2020)”

oppsummering

- ▶ antiinflammatorisk behandling sentralt ved MIS-C/ cytokin-storm
- ▶ IVIG og ev glukokortikoider gis primært
- ▶ anakinra er en IL-1 blokker rapportert nyttig i case-serier ved MIS-C
- ▶ kort halveringstid og sikkerhetsprofil sammenlignbar med annen immundempende behandling ved MIS-C og COVID-19

